

THIS PAGE IS NOT MEANT FOR COPY

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭58—116489

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 513/04  
// (C 07 D 513/04  
213/00  
277/00 )

識別記号  
106

府内整理番号  
8214—4C  
—  
7138—4C  
7306—4C

④ 公開 昭和58年(1983)7月11日  
発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑤ カルボン酸アミド誘導体

⑥ 特 願 昭56—215860

⑦ 出 願 昭56(1981)12月28日

⑧ 発 明 者 津田可彦  
鳴門市撫養町立岩字元地36—1  
城見ハイツ145

⑨ 発 明 者 津田嘉章

阿南市新野町馬場76

⑩ 発 明 者 土肥忠博

鳴門市撫養町立岩字芥原80の5

⑪ 出 願 人 株式会社大塚製薬工場

鳴門市撫養町立岩字芥原115

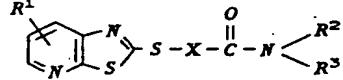
⑫ 代 理 人 弁理士 三枝英二 外2名

#### 明細書

発明の名称 カルボン酸アミド誘導体

特許請求の範囲

① 一般式

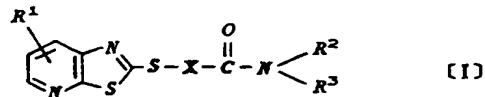


[式中 R¹ は水素原子又はハロゲン原子を示す。 R² 及び R³ は同一又は異なつて水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルケニル基、又はニトロ基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基及びハロゲン置換低級アルキル基からなる群から選ばれた1～3個の置換基を有することのあるフェニル基を示す。 X はフェニル基を置換基として有することのある低級アルキレン基を示す。] で表わされるカルボン酸アミド誘導体。

#### 発明の詳細を説明

本発明は新規なカルボン酸アミド誘導体に関するもの。

本発明のカルボン酸アミド誘導体は文献未載の新規化合物であつて、下記一般式 [I] で表わされる。



[式中 R¹ は水素原子又はハロゲン原子を示す。 R² 及び R³ は同一又は異なつて水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルケニル基、又はニトロ基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基及びハロゲン置換低級アルキル基からなる群から選ばれた1～3個の置換基を有することのあるフェニル基を示す。 X はフェニル基を置換基として有することのある低級アルキレン基を示す。] で表わされるカルボン酸アミド誘導体。

# BEST AVAILABLE

級アルキレン基を示す。】

上記一般式[I]で表わされる本発明の化合物は、優れた抗炎症作用、降圧作用、鎮痛作用、解熱作用等を有し、抗炎症剤、降圧剤、鎮痛剤及び解熱剤として有用である。

上記一般式[I]において示される各基は具体的にはそれぞれ以下の基を例示できる。

ハロゲン原子としては、例えば弗素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子等を挙げることができる。

低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、ベンチル、ヘキシル基等を挙げることができる。

シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等を挙げることができる。

## 置換

ハロゲン低級アルキル基としては、例えばトリフルオロメチル、トリクロロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル基等を挙げることができる。

ニトロ基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基及びハロゲン低級アルキル基からなる群から選ばれた1~3個の置換基を有することのあるフェニル基としては、例えばフェニル、4-メチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、3,4,5-トリメチルフェニル、2-エチルフェニル、4-トリクロロメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、3,4,5-トリクロロフェニル、3,4-ジプロモフェニル、4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニ

特開昭58-116489(2)  
フェニル低級アルキル基としては、例えばベンジル、*α*-フェニチル、*β*-フェニチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1,1-ジメチル-2-フェニルエチル、5-フェニルベンチル、6-フェニルヘキシル基等を挙げることができる。

低級アルケニル基としては、例えば2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ベンテンニル、3-ベンテンニル、4-ベンテンニル、4-ヘキセニル基等を挙げることができる。

低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*tert*-ブトキシ基等を挙げることができる。

低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル基等を挙げることができる。

ル、3,4-ジメトキシ-2-クロロフェニル、4-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、2-メトキシカルボニルフェニル、4-エトキシカルボニルフェニル基等を挙げることができる。

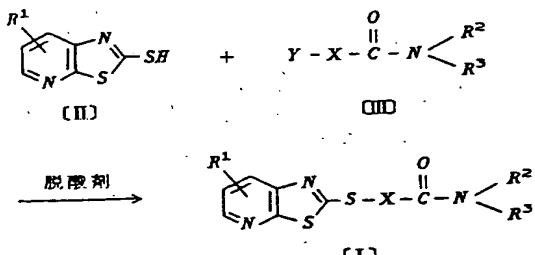
フェニル基を置換基として有することのある低級アルキレン基としては、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、ベンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、フェニルメチレン、1-フェニルエチレン、2-フェニルエチレン、1-フェニルプロピレン、2-フェニルプロピレン、3-フェニルプロピレン、1-フェニルブチレン、2-フェニルブチレン、3-フェニルブチレン、4-フェニルブチレン、1-フェニルベンタメチレン、2-フェニルベンタメチレン、3-フェニルベンタメチレン、4-フェニルベンタメチレン、5-フェニルベンタメチレン、1-フェニルヘキサメチレン、2-フェニルヘキサメチレン、3-フェニルヘキサメ

**BEST AVAILABLE COPY**

チレン、4-フェニルヘキサメチレン、5-フェニルヘキサメチレン、6-フェニルヘキサメチレン等を擇げることができる。

本発明の化合物は種々の方法により製造されるが、その好ましい一例を挙げれば例えば下記反応式に示す如く、脱離剤の存在下に一般式 [II] で表わされる 2-メルカプトチアソロ [5,4-*b*] ピリシン誘導体と一般式 [III] で表わされるハロアミド誘導体とを反応させることにより製造される。

### 反 应 式



「武田」は希素、摺素、奥素、沃素原子等の八口

フェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の鎖状ないし環状エーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、アセトフェノン等のケトン類、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類等が、用いられる脱酸剤の種類、原料物質の性状、その他の反応条件に応じて適宜選択使用される。該反応において、一般式 (III) の化合物のうちアが沃素原子以外のハロゲン原子を示す化合物を出発原料として使用する場合は、反応系内に沃化カリウム、沃化ナトリウム等の沃化アルカリ金属化合物を存在させておくのが好適である。

上記反応において一般式 [II] の化合物と一般式 [III] の化合物との使用割合としては特に限定されず広い範囲内から適宜選択できるが、通常前者に對して後者を等モル-過剰量、好ましくは等モル程度用いるのがよい。該反応は冷却下、室温下及び加温下のいずれても行なわれるが、通常は室温

特開昭58-116489(3)  
ゲン原子を示す。 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び X は前記に同  
じ。]

一般式 [II] の化合物と一般式 [III] の化合物との反応において用いられる脱酸剤としては、従来公知の塩基性化合物を広く使用でき、具体的にはピリジン、トリエチルアミン、ジエチルアニリン、*N*-メチルモルホリン、トリエチレンジアミン等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、<sup>水酸化ガリウム、</sup>水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド等の無機塩基等を例示できる。これらのうち無機塩基として脱酸剤を使用するのが有利である。上記反応は一般には適当な溶媒中にて行なわれる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り公知のものをいずれも使用でき、具体的にはベンゼン、トルエン、キシレン、石油エーテル等の芳香族ないし脂肪族炭化水素類、エチルエーテル、メチル

～溶媒の還流温度下にて行なうのがよい。該反応は一般に3-12時間程度で終了する。

斯くして得られる本発明の化合物は、慣用の分離手段、例えば溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー等により容易に単離精製される。

次に実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明する。

### 实施例 1

*N* - メチル -  $\alpha$  - クロロエニル酢酸アミド 1.8 g をアセトン 30 mL に溶解し、次いで沃化ナトリウム 1.5 g を加え、3 時間加熱還流する。放冷後、攪拌下に 2 - メルカプトチアツロ [ 5.4 g ] ピリジン 1.6 g 及び無水炭酸ナトリウム 1.0 g を加え、再び 6 時間加熱還流する。放冷後、反応混合物中に水 100 mL を加え、クロロホルムで抽出する。ボリ硝上で乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロロホルム - メタノール 9 : 1 ) で精製する。

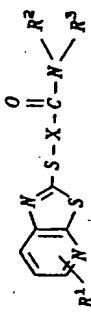
**BEST AVAILABLE COPY**

ロロホルム／メタノール（20:1）で溶出）に付し、*N*-メチル- $\alpha$ -（チアソロ[5.4-*b*]-  
ピリジン-2-イル）チオフェニル酢酸アミドを得た。ベンゼン-ホールへキサンより再結晶し、淡  
褐色針状晶1.3gを得た。*m.p.* 155.5-157.0°C  
(分解)

### 实施例 2~14

上記実施例1と同様にして下記第1表に記載の各化合物を得る。

卷一



実験例番号	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	再結晶溶媒	融点(℃)
2	-CH <sub>2</sub> -	H	H	H	エタノール (分離)	195.5- 197.0
3	CH <sub>3</sub> -CH-	H		H	ベンゼン- n-ヘキサン	113.5- 115.5
4	CH <sub>3</sub> -CH-	H		-CH <sub>2</sub> -	ベンゼン- n-ヘキサン	100.5- 102.0

実施例番号	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	再結晶溶媒	融(℃)点
5		H	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	ベンゼン- n-ヘキサン	123.5- 124.5
6	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H		H	ベンゼン	172.5- 174.5
7	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H		H	酢酸エチル	238-240 (分解)
8	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H		H	ベンゼン- n-ヘキサン	106-107
9	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H		H	200KbUL	206.5- 208.5 (分解)

実験 番号	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	再結晶溶媒	融 點 (°C)
10	-CH <sub>2</sub> -	H		H	メタノール	189.0 - 190.5 (分解)
11	-CH <sub>2</sub> -	5-Br		H	ベンゼン - n-ヘキサン	158.5 - 160.5
12	-CH <sub>2</sub> -	H		H	ベンゼン	168.5 - 170.0 (分解)
13	-CH <sub>2</sub> -	H		H	ベンゼン - n-ヘキサン	109.5 - 110.5
14	-CH <sub>2</sub> -	H		CH <sub>3</sub>	ベンゼン - n-ヘキサン	130 - 131